

**ДИФЕНИЛОВЫЙ ЭФИР КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ПРЕДШЕСТВЕННИК СИНТЕТИЧЕСКИХ
АНАЛОГОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-4**В.А. Катаева, К.С. Станкевич

Научный руководитель: профессор, д.х.н. В.Д. Филимонов

Национальный исследовательский Томский политехнический университет,

Россия, г. Томск, пр. Ленина, 30, 634050

E-mail: vak38@tpu.ru**DIPHENYL ETHER AS PROSPECTIVE INTERLEUKIN-4 SYNTHETIC ANALOGS' PRECURSOR**V.A. Kataeva, K.S. Stankevich

Scientific Supervisor: Prof., Dr. V.D. Filimonov

Tomsk Polytechnic University, Russia, Tomsk, Lenin str., 30, 634050

E-mail: vak38@tpu.ru

Abstract. Interleukin-4 (IL-4) is a multifunctional cytokine secreted by a number of cells. IL-4 drives Th2-mediated allergy response; its overproduction leads to the development of atopic diseases. On the other hand, M2-like macrophages generated in the presence of IL-4 are responsible for the anti-inflammatory response and wound healing. Thus, both inhibition and stimulation of IL-4 secretion could be promising in the disease therapy. As a result of in silico similar analogs design, we found lead compounds that interact efficiently with the main amino acids on the surface of the IL-4 α -subunit (according to the calculations). The designed compounds have a potential to be applied as IL-4 inhibitors for treatment of diseases or IL-4 stimulators for immunoinformative smart biomaterials production. It was shown that asymmetrically substituted diphenyl ether is one of the promising scaffolds for the functionalization.

Введение. Интерлейкин-4 (IL-4) известен как плейотропный (многофункциональный) цитокин, т.к. он взаимодействует с различными типами клеток [1]. С одной стороны, IL-4 связан с неблагоприятными процессами в организме человека. В частности, он является главным цитокином, участвующем в Th2-опосредованном клеточном иммунном ответе, связанным с аллергией и астмой [2]. Выработка IL-4 раковыми клетками стимулирует расширение ассоциированных с опухолью макрофагов, которые тесно связаны с ростом опухоли и метастазированием [1]. С другой стороны, макрофаги фенотипа M2, генерирующиеся в присутствии IL-4, участвуют в противовоспалительном ответе и заживлении ран. Управляемое высвобождение IL-4 из поверхности биоматериала может помочь избежать фиброз и отторжение имплантатов [3, 4]. Кроме того, IL-4 показал усовершенствование функционального восстановления и долгосрочные результаты после инсульта [5]. Таким образом, создание малых синтетических аналогов IL-4 открывает перспективу для терапии целого ряда заболеваний. В результате in silico дизайна подобных аналогов нами были найдены соединения-лиды, эффективно взаимодействующие с ключевыми аминокислотами на поверхности α -субъединицы IL-4 (согласно проведенным расчетам). Было показано, что одним из перспективных для функционализации скаффолдов является несимметрично замещенный дифениловый эфир.

Целью данной работы является получение ряда предшественников синтетических аналогов IL-4 с общим scaффолдом – дифениловым эфиром. Для разработки подходов к получению несимметрично-замещенного дифенилового эфира использовали симметричное ядро – п-дитолиловый эфир, которое может быть подвергнуто радикальному монобромированию с последующей ступенчатой функционализацией.

Материалы и методы исследования. Для получения 4-бромометил-4'-метилдифенилового эфира п-дитолиловый эфир (10 ммоль, 1,9826 г) растворяли в осушенном оксидом фосфора (V) хлороформе (20 мл), добавляли прокаленный гидрокарбонат натрия (30 ммоль, 2,52 г), затем порционно прибавляли бром (15 ммоль, 0,773 мл) под действием УФ-излучения и постоянном перемешивании [6]. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ в системе этилацетат/н-гексан в соотношении 1/1 и раствором хлорида железа (III), при нанесении и нагревании которого бромпроизводные окрашиваются в красно-оранжевый цвет. После завершения реакции (≈ 1 ч) отфильтровывали гидрокарбонат натрия и отгоняли растворитель, в результате получали маслянистую жидкость желтоватого оттенка.

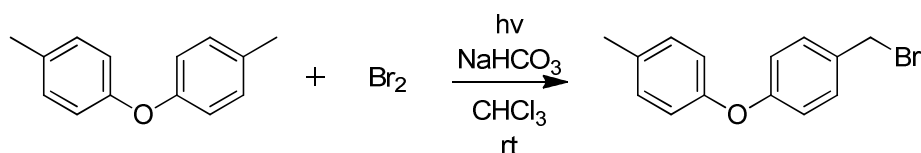


Рис. 1. Синтез 4-бромометил-4'-метилдифенилового эфира

На следующем этапе (рис. 2) полученное монобромпроизводное использовали для алкилирования гуанидина [7]. Для получения 1-(4-(п-толилокси)бензил)гуанидина растворяли 4-бромометил-4'-метилдифениловый эфир (1 ммоль, 0,2772 г) в осушенном метаноле (10 мл), добавляли триэтиламин (3 ммоль, 0,417 мл), затем добавляли ди-Вос-гуанидин (1 ммоль, 0,0955 г) и кипятили реакционную смесь при постоянном перемешивании в течение 4 часов. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ в системе этилацетат/н-гексан в соотношении 1/1. После завершения реакции отгоняли растворитель, в результате получали прозрачную маслянистую жидкость.

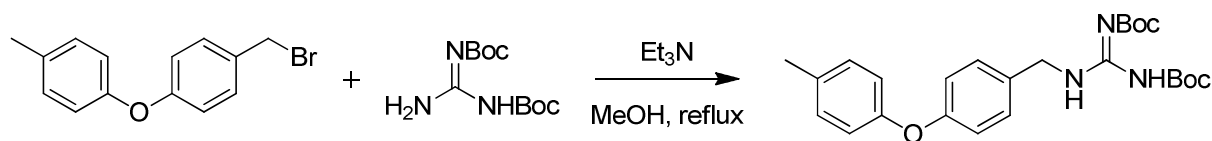


Рис. 2. Синтез 1-(4-(п-толилокси)бензил)гуанидина

Результаты. На первой стадии синтеза получили 4-бромометил-4'-метилдифениловый эфир с незначительными примесями ди- и трибромпроизводных и выходом 86%. Доказательство структуры полученного продукта было проведено с помощью ЯМР: спектры ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C снимали на приборе Bruker AVANCE III HD (Швейцария) с рабочей частотой 400 МГц, внутренний стандарт – ГМДС.

4-бромометил-4'-метилдифениловый эфир: ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, J, Гц): 2,37 с (3H, CH_3), 4,53 с (2H, CH_2), 6,92 д (2H, 9 Гц, H-2, H-6, п-толил), 7,19 д (2H, 8 Гц, H-3, H-5, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$), 7,36 д (2H, 8 Гц, H-

2, Н-6, $C_6H_4CH_2Br$), 7,44 д (2Н, 9 Гц, Н-3, Н-5, п-толил); ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , ppm): 20,69 (CH_3), 33,21 (CH_2), 117,35 (Н-2, Н-6, п-толил), 119,56 (Н-2, Н-6, $C_6H_4CH_2Br$), 130,37 (Н-3, Н-5, п-толил), 130,57 (Н-3, Н-5, $C_6H_4CH_2Br$), 132,95 (CCl_3), 133,49 (CCl_2Br), 155,30 (ОС, п-толил), 158,19 (ОС, $C_6H_4CH_2Br$).

На второй стадии синтеза целевой продукт – 1-(4-(п-толилокси)бензил)гуанидин был зафиксирован с помощью ЯМР, а так же ИК спектроскопии. По сравнению с ИК спектром исходного соединения в ИК спектре продукта были зафиксированы полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям связи N-H первичной амино группы (3349 см^{-1}) и валентные колебания связи $C=N$ (1658 см^{-1}).

Закключение. В связи с трудностями выделения целевого продукта на второй стадии синтеза, нами был предложен альтернативный способ поблочного синтеза 1-(4-(п-толилокси)бензил)гуанидина (рис. 3). В дальнейшем планируется синтез 1-(4-(п-толилокси)бензил)гуанидина с помощью предложенного альтернативного метода, а так же разработка методов введения карбоксил содержащего фрагмента (в том числе аминокислот).

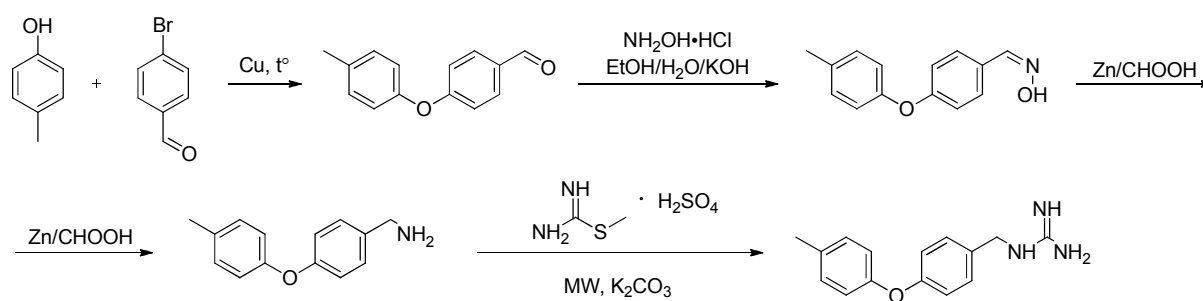


Рис. 3. Альтернативный способ получения 1-(4-(п-толилокси)бензил)гуанидина

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. May R.D., Fung M. Strategies targeting the IL-4/IL-13 axes in disease // Cytokine. Elsevier Ltd. – 2015. – Vol. 75, № 1. – P. 89–116.
2. Fahy J. V. Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many. // Nat. Rev. Immunol. Nature Publishing Group. – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 57–65.
3. Spiller K.L. et al. Sequential delivery of immunomodulatory cytokines to facilitate the M1-to-M2 transition of macrophages and enhance vascularization of bone scaffolds // Biomaterials. Elsevier Ltd. – 2015. – Vol. 37. – P. 194–207.
4. Paul W.E. History of interleukin-4 // Cytokine. Elsevier Ltd. – 2015. – Vol. 75, № 1. – P. 3–7.
5. Liu X. et al. Interleukin-4 Is Essential for Microglia/Macrophage M2 Polarization and Long-Term Recovery After Cerebral Ischemia // Stroke. –2016.
6. Venkatachalapathy C., Pitchumani K. Selectivity in bromination of alkylbenzenes in the presence of montmorillonite clay // Tetrahedron. –1997. – Vol. 53, № 7. – P. 2581–2584.
7. Larinova I. et al. Guanidine alkylation // Russ. J. Org. Chem. – 2006. – Vol. 42, № 5. – P. 766–767.